



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 681 834 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **94107025.2**

51 Int. Cl.⁶: **A61K 9/50, A61K 9/16**

22 Anmeldetag: **05.05.94**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.11.95 Patentblatt 95/46

84 Benannte Vertragsstaaten:
CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL

71 Anmelder: **SCHREZENMEIR, Jürgen**
Alfred-Mumbächer-strasse 57
D-55128 Mainz (DE)
Anmelder: **Pommersheim, Rainer**
Hardtstrasse 38
D-76185 Karlsruhe (DE)
Anmelder: **Vogt, Walter, Dr.**
Pfingstbornstrasse 39
D-65207 Wiesbaden (DE)

72 Erfinder: **SCHREZENMEIR, Jürgen**
Alfred-Mumbächer-strasse 57
D-55128 Mainz (DE)
Erfinder: **Pommersheim, Rainer**
Hardtstrasse 38
D-76185 Karlsruhe (DE)
Erfinder: **Vogt, Walter, Dr.**
Pfingstbornstrasse 39
D-65207 Wiesbaden (DE)

74 Vertreter: **Pöhner, Wilfried Anton, Dr.**
Kaiserstrasse 27
Postfach 63 23
D-97013 Würzburg (DE)

54 **Mikrokapsel sowie Verfahren und Vorrichtung zu ihrer Herstellung.**

57 Die Erfindung bezieht sich auf eine Mikrokapsel, insbesondere zum Einsetzen in Gewebe von Lebewesen oder für biotechnologische Anwendungen, mit einem lebende Zellen und/oder Enzyme enthaltenden, vorzugsweise kugelförmigen Kern und einer ihn umschließenden Hülle, und empfiehlt, daß die Hülle in radialer Richtung aus mehreren übereinander angeordneten Einzelschichten aufgebaut ist, daß die Einzelschichten den Kern allseitig vollständig umschließen, daß die Einzelschicht aus einem Netzwerk miteinander verflochtener Makromoleküle besteht, die eine poröse Membran bilden, daß die Poren der Einzelschichten in radialer Richtung zur Bildung eines Durchlasses miteinander in Verbindung stehen, daß die benachbarten Einzelschichten kovalent und/oder elektrostatisch aneinander gebunden sind, daß mindestens eine der Einzelschichten mechanisch stabil aufgebaut ist und daß mindestens eine der Einzelschichten eine Maschenweite aufweist, die größer oder gleich dem Durchmesser der größten, zur Versorgung der im Kern enthaltenen Zellen benötigten und/oder der den Enzymen zugeführten und/oder von ihnen produzierten Moleküle ist.

Weiterhin wird ein Verfahren zur Anbringung der erfindungsgemäßen Schichten und eine den Magnetostruktions- bzw. den Piezoeffekt ausnutzende Vor-

richtung zur Herstellung von Kügelchen aus dem Kernmaterial vorgeschlagen.

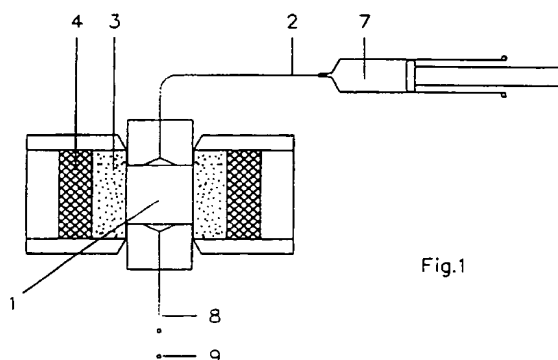


Fig.1

EP 0 681 834 A1

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung bezieht sich auf eine Mikrokapsel, insbesondere zum Einsetzen in Gewebe von Lebewesen oder für biotechnologische Anwendungen, mit einem lebenden Zellen und/oder Enzyme enthaltenden, vorzugsweise kugelförmigen Kern und einer ihn umschließenden Hülle, sowie ein Verfahren und eine Vorrichtung zu ihrer Herstellung.

Um die Funktion in das Gewebe von Lebewesen eingesetzter Zellen langfristig aufrechtzuerhalten, ist eine die Zellen enthaltende Mikrokapsel vollständig einschließende Hülle erforderlich. Die Aufgabe dieser Hülle besteht beispielsweise darin, die Mikrokapsel mechanisch stabil zu gestalten, um das Verbleiben der Zellen am gewünschten Ort sicherzustellen. Weiterhin besteht die Aufgabe darin, die Versorgung der Mikrokapsel von außen zu ermöglichen, Abwehrreaktionen des Lebewesens und der eingeschlossenen Zellen zu vermeiden und trotzdem den Transport der von den eingesetzten Zellen produzierten Substanzen von innen nach außen zu ermöglichen. Beispielsweise eignet sich eine Mikrokapsel mit den beschriebenen Eigenschaften zum Einsetzen Langerhans'scher Inseln in das Gewebe von Diabetikern.

Ähnliche Anforderungen werden an Mikrokapseln für biotechnologische Anwendungen gestellt. Auch hier ist beabsichtigt, die eingeschlossenen Zellen oder Enzyme langfristig am Leben und in optimal aktivem Zustand zu erhalten und einen kontrollierten Stoffaustausch zu gewährleisten. Der Einschluß in eine stabile Kapsel schützt einerseits den Kern vor schädigenden Einwirkungen von außen, z.B. vor Infektionen, und andererseits wird eine Kontamination des umgebenden Mediums durch die Zellen in der Kapsel vermieden, was besonders bei Nutzung gentechnologisch manipulierter Organismen zusätzliche Sicherheit gewährleistet. Die, im Vergleich zu den eingeschlossenen Zellen und Enzymen, sehr großen Abmessungen der Kapseln bedingen darüber hinaus eine wesentliche Erleichterung in der Handhabung, besonders bei der Aufarbeitung und Reingewinnung der mit ihrer Hilfe erzeugten Substanzen. Auch ganz neue Prozesse werden möglich, beispielsweise die direkte Extraktion von Produkten schon im Bioreaktor durch Zusatz von organischen Lösungsmitteln, die nicht durch die einschließende Hülle geschützte Zellen in kurzer Zeit abtöten würden.

F. Lim und A. Sun (Zeitschrift "Science" Band 210, Seiten 908-910, Jahrgang 1980) benutzten eine aus Alginat und Polylysin aufgebaute Schicht, um Langerhans'sche Inseln einzukapseln. Das von Lim und Sun vorgeschlagene Verfahren sieht die Anbringung nur einer einzigen Schicht um den Kern vor.

Ein elektrostatischer Tröpfchen-Generator wurde von M. Hommel et al. (EP 0 167 690) vorge-

schlagen. Dieser Generator produziert von Polyelektrolyten umschlossene Kapseln nach dem Prinzip von Lim und Sun. Auch diese Kapseln sind nur von einer einzigen, während eines einzelnen Prozeßschrittes erzeugten Schicht umschlossen.

Es ist sehr problematisch, in einem einzigen Prozeßschritt eine Schicht zu erhalten, deren Eigenschaften auf alle praktischen Anforderungen abgestimmt sind. Daher ist es mit den konventionellen Methoden nicht möglich, beispielsweise eine Kapsel mit einer langfristigen Funktion der implantierten Zellen ermöglichenden Schicht zu erhalten.

Hiervon ausgehend liegt der Erfindung das Problem zugrunde, Mikrokapseln herzustellen, deren sie umschließende Hülle hinsichtlich verschiedener Eigenschaften optimiert ist.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß die Hülle in radialer Richtung aus mehreren übereinander angeordneten Einzelschichten aufgebaut ist, daß die Einzelschichten den Kern allseitig vollständig umschließen, daß die Einzelschicht aus einem Netzwerk miteinander verflochtener Makromoleküle besteht, die eine poröse Membran bilden, daß die Poren der Einzelschichten in radialer Richtung zur Bildung eines Durchlasses miteinander in Verbindung stehen, daß die benachbarten Einzelschichten kovalent und/oder elektrostatisch aneinander gebunden sind, daß mindestens eine der Einzelschichten mechanisch stabil aufgebaut ist und daß mindestens eine der Einzelschichten eine Maschenweite aufweist, die größer oder gleich dem Durchmesser der größten, zur Versorgung der im Kern enthaltenen Zellen benötigten und/oder der den Enzymen zugeführten und/oder von ihnen produzierten Moleküle ist.

Der Kerngedanke der Erfindung besteht darin, mehrere jeweils hinsichtlich einer Eigenschaft optimierte Einzelschichten in mehreren Prozeßschritten in radialer Richtung übereinander um den Kern herum anzubringen. Alle Einzelschichten umschließen den Kern vollständig. Eine solche Einzelschicht besteht aus einem räumlichen Netzwerk von miteinander verflochtenen Makromolekülen, die in ihrer Gesamtheit eine Membran von poröser Struktur bilden, ähnlich einem Schwammtuch oder einem Filtervlies. Sie entsteht durch Adsorption der einzelnen Makromoleküle aus einer verdünnten Lösung des jeweiligen Polymeren an der Oberfläche der im Aufbau befindlichen Kapsel, beginnend mit einem Partikelchen aus dem nackten Kernmaterial. Die Maschenweite (bzw. Porengröße) und die mechanische Stabilität werden dabei durch die Art des jeweiligen Polymeren, die Abscheidungsbedingungen und die Art der vorhergehenden Schicht bestimmt. Die Poren stehen miteinander in Verbindung (sind offen) und mit dem jeweiligen Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser, gefüllt, d.h. die

Schicht ist gequollen. Der Stoffaustausch erfolgt durch Diffusion der gelösten Stoffe in diesem Quellungswasser. Nur Moleküle, die kleiner oder gleich der Maschengröße sind, können die Schicht passieren. Die Bindung der Einzelschichten untereinander, also in radialer Richtung, erfolgt durch eine kovalente Bindung der Makromoleküle oder, falls Ionen darin enthalten sind, elektrostatisch. Von diesen Einzelschichten ist erfindungsgemäß mindestens eine so aufgebaut, daß sie eine ausreichende mechanische Stabilität aufweist, wodurch der gesamten Mikrokapsel ebenfalls eine entsprechend hohe Festigkeit verliehen wird, um sie ausreichend stabil für eine Verpflanzung oder eine technologische Anwendung zu gestalten. Eine andere Schicht ist durch Vernetzen von Molekülen bezüglich ihrer Maschenweite so gestaltet, daß sie dem Durchmesser der größten vom Kern zur Versorgung benötigten oder von den Enzymen umgesetzten Moleküle entspricht. Größere Moleküle, wie z.B. Antikörper, die mit dem Kern unerwünschte Abwehrreaktionen eingehen würden, können diese Schicht nicht durchdringen, hingegen können Nährstoffe und andere erwünschte Moleküle passieren. Die Herstellung der Mikrokapseln erfolgt in mehreren Prozeßschritten, in denen die einzelnen Schichten sukzessive übereinander um den Kern herum angebracht werden.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile bestehen vornehmlich darin, daß die sich zu einem problemlosen Einpflanzen in Gewebe von Lebewesen und für biotechnologische Anwendungen eignende Mikrokapsel allen praktischen Anforderungen genügt. Dadurch ist möglich, Enzyme, Hormone oder andere Stoffe, die der Körper beispielsweise durch einen krankheitsbedingten Ausfall der Produktionszellen, nicht in dem nötigen Maße herzustellen in der Lage ist, von der Kapsel liefern zu lassen, die Kapsel durch den Körper des Lebewesens zu ernähren und dadurch eine langfristige, sichere Funktion zu gewährleisten. In prinzipiell gleicher Weise lassen sich die Kapseln in einem Reaktor, der den Überlebensnotwendigkeiten der eingeschlossenen Zellen bzw. der Wirksamkeit der Enzyme angepaßt ist, dazu verwenden, von außen zugeführte Stoffe durch die Wirkung der im Kern enthaltenen lebenden Zellen oder Enzyme in andere erwünschte Wertprodukte umzuwandeln.

Bevorzugt ist, die innere Schicht mit dem Kern biologisch verträglich zu gestalten, um sicherzustellen, daß er für längere Zeit die benötigten Enzyme, Hormone oder anderen Stoffe abgeben kann und daß hier keine unerwünschte Abwehrreaktion stattfindet.

Falls die Kapsel in das Gewebe des Lebewesens eingepflanzt werden soll, ist es zweckmäßig, die äußere Schicht mit ihrer Umgebung, also dem Gewebe verträglich zu gestalten, um Abwehrreak-

tionen des Lebewesens und eine Abstoßung der Kapsel zu vermeiden. Die äußere Schicht bestimmt die Verträglichkeit der gesamten Kapsel, da nur sie mit dem Gewebe in Berührung kommt. Befindet sich die Kapsel in einem Reaktor, ist ebenfalls eine Verträglichkeit der äußeren Einzelschicht mit ihrer Umgebung zur Sicherung der Funktionsfähigkeit erforderlich.

In der Realisation der Einzelschichten bestehen im Rahmen der Erfindung verschiedene Möglichkeiten. Eine vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung besteht darin, daß die Schichten aus einem Stoff mit ionischer und/oder kovalenter chemischer Bindung aufgebaut sind. Diese beiden Bindungstypen ermöglichen stabile Schichten, die unter Verwendung von insbesondere biologisch verträglichen, organischen Materialien aufbaubar sind.

Insbesondere bietet sich an, eine Einzelschicht aus einem Polymer aufzubauen, das biologisch gut verträglich und außerdem leicht aufbringbar ist. Bei Vernetzung von Polymeren sind sehr dünne Schichten auf chemischen Weg in einem biologisch sinnvollen Temperaturbereich in einer Flüssigkeit erzielbar. Außerdem entsteht eine stabile, in den mechanischen Eigenschaften und im Maschendurchmesser einstellbare Schicht.

Bereits bekannte und sehr gut geeignete, leicht zu verarbeitende Vertreter der Polymere sind Kombinationen von Polyanionen, Polykationen und neutralen Polymeren.

Hierzu bietet sich insbesondere als Polyanion Polyacrylsäure und/oder Polymethacrylsäure und/oder Polyvinylsulfonsäure oder Polyvinylphosphonsäure und/oder Schwefelsäureester polymerer Kohlenhydrate an.

Das Polykation ist zweckmäßigerweise Polyethylenimin und/oder Polydimethyldiallylammonium und/oder Chitosan.

Je nach der Säurestärke des umgebenden Mediums liegen Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Polyethylenimin und Chitosan als Polyionen oder als mehr oder weniger elektrisch neutrale Polymere vor.

Die Eigenschaften der genannten Polyanionen und Polykationen sind bereits durch viele Versuche ermittelt worden und eignen sich demzufolge besonders zum Einsetzen in Gewebe von Lebewesen.

Ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mikrokapseln verläuft in der Weise, daß kleine Partikel, vorzugsweise Kügelchen, aus dem Kernmaterial, die einen Durchmesser im Bereich von 0,3 bis 3 mm haben, in einem beweglichen feinmaschigen Korb, vorzugsweise aus Edelstahl, weiterverarbeitet werden. Um ein Verkleben der Kügelchen untereinander und mit der Gefäßwand zu verhindern, bietet sich während der nachfolgenden Prozess-Schritte ein kontinuierliches Umrühren und vertikales Schütteln an. Das Umrühren erfolgt

in konventioneller Weise mit einem Rührwerk, während das vertikale Schütteln z.B. durch eine elektromotorisch bewegte Aufhängung bewirkt wird.

Der Korb mit den Kügelchen wird nacheinander mit Wasser und/oder geeigneten Salzlösungen behandelt und in wechselnder Folge in die Lösung eines Polykations, eines Polyanions und eines Detergens (beispielsweise Natriumdodecylsulfat) getaucht, wobei die Kapselhülle jeweils durch Adsorption des Polymeren aus der Lösung an der Kapselaußenfläche und durch Vernetzen der adsorbierten Polymereinzelschichten schrittweise aufgebaut wird.

Diese Prozedur wird erfindungsgemäß mehrfach mit verschiedenen Konzentrationen und/oder chemischen Zusammensetzungen der Polyanion- und Polykationlösungen wiederholt, um die gewünschten Eigenschaften, wie z.B. Dicke und Maschinenweite der Einzelschichten zu erzielen.

Außerdem ist empfohlen, die Kügelchen im Korb in Abhängigkeit vom jeweiligen Kernmaterial und vor dem Aufbringen der Einzelschichten, zunächst in geeignete Lösungen zu tauchen, um sie zu härten. Bekannt und gut geeignet sind Lösungen, die Calcium-, Strontium- oder Barium-Ionen enthalten.

Die fertigen Mikrokapseln werden mit verdünntem Natriumalginat behandelt, um ein Verkleben während der Lagerung zu verhindern, und abschließend bis zur Verwendung in Wasser, Pufferlösung oder Kultursubstrat gelagert.

Diese Grundprozedur kann im speziellen Einzelfall variiert werden. So kann zweckmäßig sein, die Polyanionen und Polykationen durch neutrale Polymere teilweise oder ganz zu ersetzen oder mit ihnen zu mischen. Es kann vorteilhaft sein, die Einzelschichten oder die fertigen Mikrokapseln durch Nachbehandlung mit geeigneten di- oder poly-funktionellen Reagenzien zusätzlich zu vernetzen und es kann sich empfehlen, die abschließende Deckschicht zu modifizieren, um die Verträglichkeit mit dem Gewebe eines Wirtsorganismus zu verbessern.

Eine Vorrichtung zur Herstellung kleiner Tröpfchen oder Kügelchen zeichnet sich durch eine im Volumen veränderbare Kompressionskammer aus. Diese ist mit magnetostraktivem oder piezoelektrischem Material verbunden, das sich aufgrund eines von einem Elektromagneten erzeugten Magnetfeldes oder von am Piezomaterial angebrachten Elektroden ausgehenden elektrischen Feldes dehnt oder zusammenzieht und dabei eine Volumenänderung der Kompressionskammer erzeugt. Kernmaterial wird durch eine Zuführungsleitung vom Vorratsbehälter in die Kompressionskammer geführt; in dieser Zuführungsleitung ist ein Rückschlagventil angeordnet, das schließt, sobald der Druck in der Kompressionskammer größer als der Druck im Vor-

ratsbehälter ist und somit einen Druckaufbau in der Kompressionskammer ermöglicht. Nach dem vollständigen Füllen der Kompressionskammer mit Kernmaterial und einer periodisch angeregten Volumenänderung dieser, entstehen durch die Druckänderung an einer Düsenöffnung kleine Tröpfchen von sehr genau reproduzierbar definiertem Volumen, deren Durchmesser im Bereich von etwa 0,3 bis 3 mm gezielt eingestellt werden kann. Die Gestaltung der periodische Strom- oder Spannungsimpulse liefernden Quelle ist nach den Regeln moderner Schaltungstechnik ohne weiteres möglich und bedarf daher keiner näheren Beschreibung. Das Volumen der Tröpfchen ist zur Amplitude der Impulse proportional.

Zur Unterstützung der Tröpfchenbildung ist es zweckmäßig, die Düsenöffnung in axialer Richtung von einem Gasstrom umfließen zu lassen, der zur Erhöhung der Reproduzierbarkeit durch ein Präzisionsventil steuerbar und durch ein Venturirohr und einen Flußmesser kontrollierbar ist.

Die so gebildeten Tröpfchen fallen in eine geeignete Salzlösung, in der sie zu Gelkügelchen erhärten.

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung lassen sich dem nachfolgenden Beschreibungsteil entnehmen, in dem anhand der Zeichnungen Ausführungsbeispiele der Erfindung näher erläutert werden. Sie zeigen in schematischer Darstellung in

Figur 1 eine Vorrichtung zur Erzeugung kleiner Tröpfchen unter Ausnützung des Magnetostriktionseffektes

Figur 2 eine Vorrichtung entsprechend Figur 1 unter Ausnützung des piezoelektrischen Effektes

Figur 3 die Auffangvorrichtung für die erzeugten Tröpfchen mit dem Härtebad und dem feinmaschigen Korb zur weiteren Behandlung der Kügelchen.

Die Vorrichtung besteht in ihrem grundsätzlichen Aufbau aus einem Vorratsbehälter für Kernmaterial (7), einer Zuführungsleitung (2) und einer mit einer Düse (8) versehenen Kompressionskammer (1). Das Kernmaterial wird durch einen Überdruck im Vorratsbehälter (7) mittels der Zuführungsleitung (2) in die Kompressionskammer (1) transportiert. Zur Ermöglichung eines Druckaufbaus in der Kompressionskammer ist die Kernmaterial-Zuführungsleitung (2) mit einem in den Zeichnungen nicht dargestellten Rückschlag-Ventil versehen.

In Figur 1 ist ersichtlich, daß die Kompressionskammer (1) von einem Ring aus einer Magnetostriktions-Legierung (3) und einem Elektromagneten (4) umgeben ist. Bei Stromfluß durch den Elektromagneten (4) verändert die Magnetostriktions-

Legierung (3) aufgrund des Magnetfeldes ihre Abmessungen, wodurch sich das Volumen der Kompressionskammer ändert und ein Druckaufbau stattfindet. Dadurch wird Kernmaterial durch die Düse (8) gepreßt und es entstehen kleine Tröpfchen (9), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren weiter verarbeitet werden.

Die in Figur 2 dargestellte Vorrichtung arbeitet mit piezoelektrischem Material (5), das mit Elektroden (6) und einer Spannungsquelle verbunden ist. Ein Anlegen eines Spannungsimpulses an die Elektroden verändert hier ebenfalls das Volumen der Kompressionskammer (1), führt zu einem Druckaufbau und zu an der Düse (8) entstehenden kleinen Tröpfchen (9), die besonders gut größen-reproduzierbar sind. Die relative Volumenänderung der Kompressionskammer ist in beiden dargestellten Ausführungsformen wegen des gewünschten kleinen Kugelvolumens nur gering.

In Figur 3 ist ersichtlich, wie die mit Hilfe einer der beschriebenen Vorrichtungen erzeugten Tröpfchen aus Kernmaterial (9), in eine Lösung (10) fallen, in der sie zu Kügelchen erstarren. Die Anordnung ist so gestaltet, daß diese Kügelchen sich in einem feinmaschigen Korb (11) sammeln, in dem sie auf die erfindungsgemäße Art und Weise weiter behandelt werden.

Patentansprüche

1. Mikrokapsel, insbesondere zum Einsetzen in Gewebe von Lebewesen oder für biotechnologische Anwendungen, mit einem lebende Zellen und/oder Enzyme enthaltenden, vorzugsweise kugelförmigen Kern und einer ihn umschließenden Hülle, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hülle in radialer Richtung aus mehreren übereinander angeordneten Einzelschichten aufgebaut ist, daß die Einzelschichten den Kern allseitig vollständig umschließen, daß die Einzelschicht aus einem Netzwerk miteinander verflochtener Makromoleküle besteht, die eine poröse Membran bilden, daß die Poren der Einzelschichten in radialer Richtung zur Bildung eines Durchlasses miteinander in Verbindung stehen, daß die benachbarten Einzelschichten kovalent und/oder elektrostatisch aneinander gebunden sind, daß mindestens eine der Einzelschichten mechanisch stabil aufgebaut ist, und daß mindestens eine der Einzelschichten eine Maschenweite aufweist, die größer oder gleich dem Durchmesser der größten, zur Versorgung der im Kern enthaltenen Zellen benötigten und/oder der den Enzymen zugeführten und/oder von ihnen produzierten Moleküle ist.

2. Mikrokapsel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die innere Einzelschicht mit dem Kern biologisch verträglich ist.

3. Mikrokapsel nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die äußere Einzelschicht mit dem Gewebe und/oder der Umgebung der Mikrokapsel biologisch verträglich ist.

4. Mikrokapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Einzelschicht aus einem Stoff mit ionischer und/oder kovalenter Bindung aufgebaut ist.

5. Mikrokapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Einzelschicht aus einem Polymer aufgebaut ist.

6. Mikrokapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Einzelschicht aus einem anionischen und/oder aus einem kationischen und/oder aus einem neutralen Polymer und/oder aus einem Polyanion-Polykation-Polymer (Polyampholyt) aufgebaut ist.

7. Mikrokapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Polyanion Polyacrylsäure und/oder Polymethacrylsäure und/oder Polyvinylsulfonsäure und/oder Polyvinylphosphonsäure und/oder Schwefelsäureester polymerer Kohlenhydrate ist.

8. Mikrokapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Polykation Polyethylenimin und/oder Polydimethyldiallylammonium und/oder Chitosan ist.

9. Verfahren zur Herstellung einer Mikrokapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß Kügelchen oder andersgeformte Partikel aus dem Kernmaterial durch Rühren und Bewegen in Schwebe gehalten werden, daß diese Kügelchen oder Partikel nacheinander in Wasser oder eine Salzlösung, in die Lösung eines Polymers und in die Lösung eines Detergens, beispielsweise Natriumdodecylsulfat getaucht werden und daß diese Prozedur bei verschiedenen Konzentrationen und/oder chemischen Zusammensetzungen von Polymere enthaltenden Lösungen wiederholt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kügelchen oder Partikel zunächst in sie härtende, bevorzugt Calcium- und/oder Strontium- und/oder Barium-Ionen

enthaltende Lösungen getaucht werden,
daß die Kügelchen oder Partikel (9) nach dem
Aufbringen der Einzelschichten in verdünntes
Natriumalginat getaucht werden,
und daß die Kügelchen (9) abschließend in
Wasser oder in einer Pufferlösung oder in ei-
nem Kultursubstrat gelagert werden.

5

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder
10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kügel-
chen oder Partikel vor den Tauchvorgängen in
einen feinmaschigen Korb eingeführt werden.

10

12. Vorrichtung zur Herstellung von Tröpfchen und
Kügelchen zur Verwendung in einem der Ver-
fahren nach Anspruch 9 bis 11, **dadurch ge-
kennzeichnet**, daß eine Kompressionskammer
(1) mit einer Zuführungsleitung und einer Düse
(8) verbunden ist,

15

daß zur Volumenänderung der Kompressions-
kammer (1) magnetostriktives Material (3) mit
einem daran angeordneten Elektromagneten
(4) oder piezoelektrisches Material (5) mit dar-
an angeordneten Elektroden (6) verwendet ist,
daß in der zu einem Vorratsbehälter (7) für
Kernmaterial führenden Zuführungsleitung (2)
ein Rückschlag-Ventil angeordnet ist und
daß der Elektromagnet (4) oder die Elektroden
(6) mit einer periodische Impulse liefernden
Strom- oder Spannungsquelle verbunden sind.

20

25

30

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, **gekennzeichnet durch** eine in axialer Richtung gasum-
strömte Düsenöffnung (8).

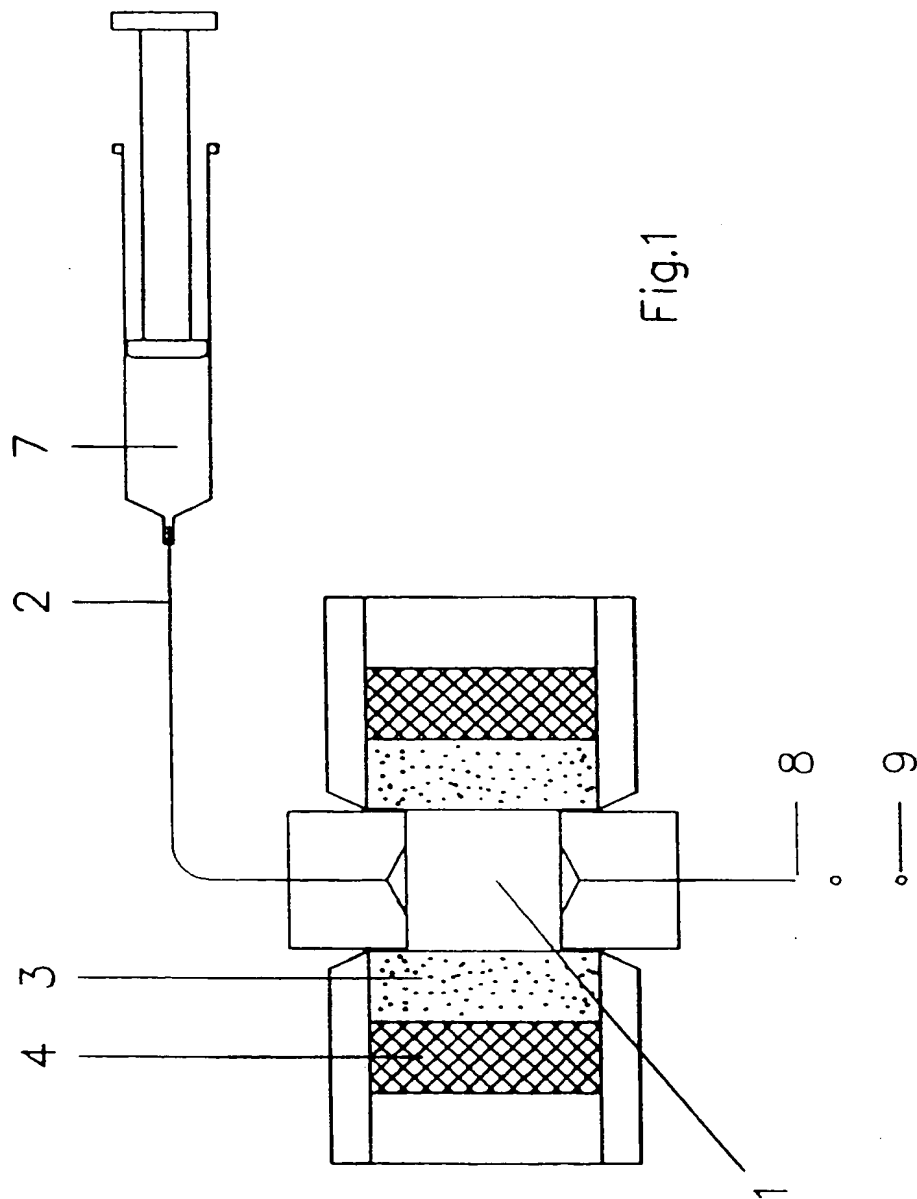
35

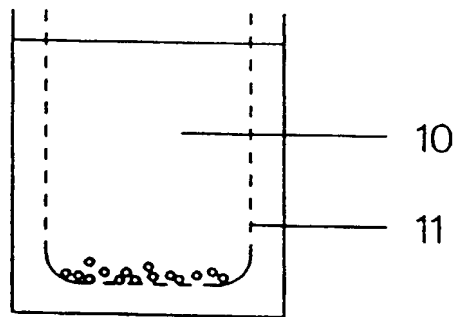
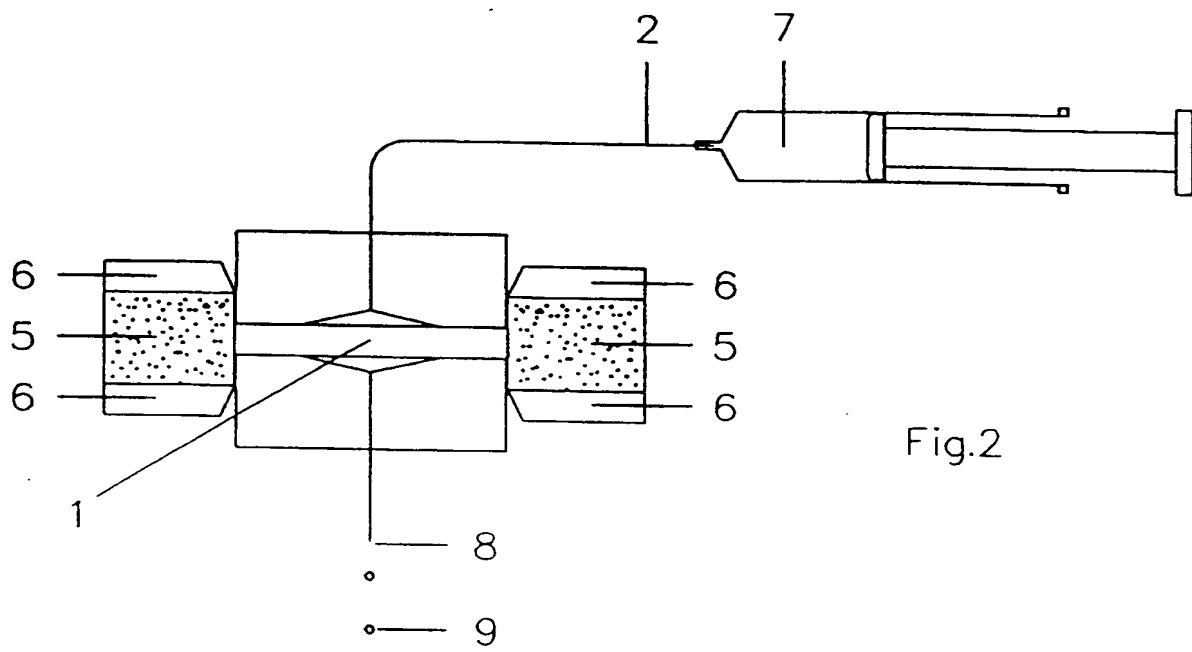
40

45

50

55







Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 10 7025

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	WO-A-92 06678 (BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) * Ansprüche 26,33 * * Seite 16, Zeile 22 - Seite 19, Zeile 2 * -----	1-6,8	A61K9/50 A61K9/16
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchemort DEN HAAG		Abchlußdatum der Recherche 21. September 1994	Prüfer Ventura Amat, A
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



THIS PAGE BLANK (USPTO)